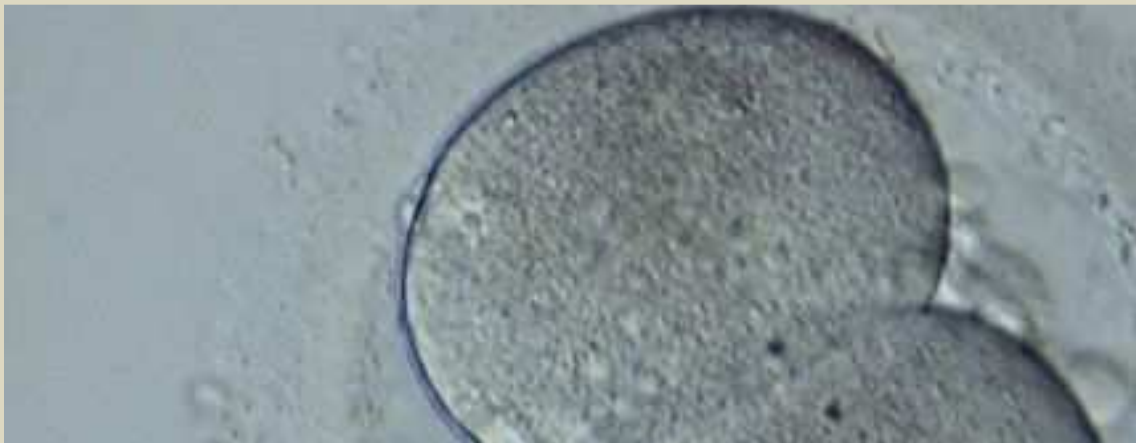


SEGUIMENT D'UNA COHORT D'EMBARASSADES EXPOSADES A FÀRMACS.

Treball de Recerca del Programa de Doctorat de Farmacologia



Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de
Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

Data:
Juny de 2011

Autora:
Eva Portabella i Purí

Responsables de la direcció del treball:
Doctor Joan Costa i Pagès
Doctora Eva Montané i Esteva

Centre on s'ha dut a terme:
Unitat Docent Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona

ÍNDEX

Resum	3
Introducció	4
Objectius	8
Mètodes	9
Resultats	12
Discussió	25
Conclusions	30
Bibliografia	31

RESUM

Objectiu

Analitzar el resultat de la gestació en una cohort de dones exposades a fàrmacs durant l'embaràs.

Mètodes

Estudi descriptiu i retrospectiu d'una cohort d'embarassades exposades a fàrmacs que van motivar una consulta terapèutica sobre el risc de teratogènia al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre els anys 2006 i 2010.

S'ha realitzat el seguiment del resultat de la gestació de les dones exposades a través de la informació del programa informàtic de gestió clínica. Les principals variables que s'ha analitzat són les relacionades amb la pacient (edat, malaltia de base), amb l'exposició al fàrmac (nombre de fàrmacs, grup farmacològic, període d'exposició, any de comercialització, classificació de risc de teratogènia) i els resultats de gestació (avortament, prematuritat, baix pes en néixer i malformacions).

Resultats

Es va incloure 33 gestants d'entre 21 i 45 anys, exposades a una mitjana de 3 fàrmacs; els resultats de gestació són: 7 avortaments i 27 nounats vius (16 nens sans, 5 tenien baix pes i eren prematurs, 3 eren prematurs, 2 presentaven baix pes, 2 amb retard del creixement intrauterí i altres alteracions i 1 presentava malformacions). No s'ha trobat relació entre presentar avortament o baix pes en néixer i les variables maternes i de l'exposició als fàrmacs. S'ha trobat relació estadísticament significativa únicament entre rebre un fàrmac de recent comercialització i prematuritat i baix pes en néixer.

Conclusió

En la població de l'estudi, l'exposició a fàrmacs de recent comercialització en la gestació incrementa el risc de prematuritat i baix pes en néixer. L'absència d'associació entre les altres variables podria explicar-se per la mida de la mostra que és petita i esbiaixada.

INTRODUCCIÓ

La seguretat dels fàrmacs durant l'embaràs és un tema de gran importància en salut pública, sobretot per la repercussió que han tingut determinats esdeveniments històrics, com la crisi de la talidomida durant als anys 60 o els efectes teratogènics del dietilestilbestrol l'any 1971.¹

Un 8% de les gestants necessiten l'ús de fàrmacs per tractar determinades patologies cròniques i/o complicacions relacionades amb l'embaràs,² i un 59% reben algun tractament a part de vitamines o suplementes minerals. També s'estima que un 13% de les embarassades prenen algun producte d'herbolari³ i que més d'un 90% prenen algun fàrmac o droga d'ús social com ara el tabac.⁴

La utilització de fàrmacs durant la gestació ha de tenir en compte els efectes que aquests poden tenir sobre el fetus: efectes teratògens (produïts principalment durant el primer trimestre d'embaràs), efectes en el desenvolupament (els quals es poden produir al llarg de tot l'embaràs) i efectes secundaris, sobre el fetus i/o nou-nat (originats principalment al tercer trimestre, especialment al voltant del part).

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), els efectes teratògens són definits com "aquells efectes adversos morfològics, bioquímics o de la conducta causats durant la vida fetal i detectats en el moment del part o més tardanament". Poden venir produïts per factors genètics o ambientals (fàrmacs, substàncies químiques, radiacions, infeccions o malalties de la mare), però sovint el seu origen és multifactorial.

S'estima que sobre el 12-15% dels embarassos acaben en avortament espontani, que el 2-4% dels nascuts vius presenten malformacions congènites majors identificades al naixement i que el 7-14% presenten anomalies menors. Tot i això, la incidència d'efectes teratògens real és més gran, ja que sovint l'avortament espontani precoç passa desapercbut i algunes alteracions microscòpiques o funcionals no es detecten en el moment del part. De les malformacions congènites detectades, el 90% s'atribueixen a causes genètiques i el 10% a factors ambientals (entre el 4-5% són produïdes per fàrmacs).

Encara que la freqüència de malformacions congènites atribuïdes a fàrmacs sembla relativament baixa (un 0,8 per 1.000 nounats vius), cal tenir en compte que, atès que la morbiditat i la mortalitat perinatals per altres causes disminueixen, les relacionades amb malformacions es mantenen, pel que la seva importància va en augment.

Els mecanismes pels quals els fàrmacs produeixen efectes teratògens poden ésser d'origen genètic, per acció directa del fàrmac o els seus metabòlits sobre els teixits embrionaris, o per alteració de l'aportació materna de factors essencials per al desenvolupament de l'embrió.

- Mutacions de cèl·lules somàtiques.
- Alteracions cromosòmiques (en la separació, la mitosi, la replicació i la transcripció dels àcids nucleics).
- Efectes directes de tipus hormonal (que alteraran la diferenciació sexual) o en la composició de les membranes que provoquen edemes o isquèmia als teixits fetals, o bé inhibició de la síntesi o de l'activitat enzimàtica (la talidomida per exemple, produeix lesió de l'ADN per acció de radicals lliures).
- Efectes indirectes que disminueixen l'aportació materna de nutrients essencials per al creixement i desenvolupament del fetus, o que redueixen el seu pas a través de la placenta.

L'aparició dels efectes teratògens està relacionada amb la durada i intensitat de l'estímul, les característiques fisicoquímiques del fàrmac que determinen el seu pas per la placenta, el flux sanguini placentari i el gruix i superfície de les membranes que separen la circulació materna i fetal, entre d'altres aspectes.

Les conseqüències d'aquests efectes a nivell del fetus poden ésser la mort, les alteracions del creixement o del desenvolupament i els efectes diferits. Per altra banda, els efectes teratògens greus a les fases precoces del desenvolupament produeixen la mort de l'embrió, confonent-se amb infertilitat.

Les conseqüències dels efectes dels fàrmacs depenen de la fase de desenvolupament en la qual actuen sobre el fetus; així doncs, l'acció pot ésser inespecífica i afectar òrgans que es trobin en desenvolupament, o específica per a determinats teixits (com l'afectació de les extremitats per la talidomida).

Tot i això, si l'administració del fàrmac es produeix quan ja ha finalitzat l'organogènesi, un teratogen també pot produir retard del creixement intrauterí.

Període gestacional: A partir de la 8a. setmana, l'embrió passa a anomenar-se fetus. Determinats fàrmacs administrats a l'inici de la gestació (15-21 dies després de la fertilització) durant el període de blastogènesi, poden actuar provocant la mort de l'embrió o no afectant-lo en absolut. Durant aquesta etapa, el fetus és altament resistent als defectes de naixement. En canvi, es torna àmpliament vulnerable entre la 3a. i la 8a. setmanes després de la fertilització, en el període d'organogènesi.

En tot cas, sempre cal valorar la relació risc-benefici de l'administració d'un fàrmac, tenint en compte el diagnòstic, la necessitat de tractament o l'existència d'altres fàrmacs alternatius amb menys riscos o més beneficis en la gestació.

El nombre de fàrmacs que ha demostrat produir efectes teratògens és relativament petit. En alguns casos hi ha una relació causa-efecte demostrada i un alt potencial teratogen que pot arribar al 20-40% dels fetus exposats; en altres casos amb baix potencial teratogen només s'ha observat malformacions congènites en un 1-2% dels fetus exposats.

Difícilment es disposa de dades sobre els efectes fetals després de l'exposició *in utero*, en particular quan un fàrmac s'acaba de comercialitzar, habitualment només es disposa de dades d'estudis realitzats en animals. Per als clínics és complex poder extrapolar aquests resultats en animals al fetus humà, de manera que es pugui dur a terme una bona valoració sobre el risc fetal. Un estudi de l'any 2001 va observar que no hi havia prou informació sobre el risc o seguretat durant l'embaràs, en més del 90% dels fàrmacs aprovats per la FDA entre el 1980 i l'any 2000.³

L'embaràs i el període postpart s'han exclòs dels assaigs clínics per raons ètiques òbvies.⁵ S'ha proposat que la millor manera d'obtenir informació sobre els efectes dels fàrmacs durant la gestació és a través del seguiment de dades observacionals.⁶ Són necessaris els estudis postcomercialització dins el context de la farmacovigilància per a poder detectar efectes fetals o en el nou-nat induïts per fàrmacs, i així poder determinar millor el perfil de seguretat del fàrmac. Els registres postcomercialització d'exposició durant l'embaràs, com el

General Practice Research Database del Regne Unit (GPRD), s'utilitzen cada vegada més com a eina de monitoratge dels efectes fetals majors i de descripció dels marges de seguretat associats amb l'exposició a fàrmacs durant l'embaràs.⁷ Les limitacions però de la farmacovigilància postcomercialització poden ésser el biaix, tant per part dels professionals de la salut com dels pacients, i el nombre de la mostra, que sol ésser petit.⁷

Algunes companyies farmacèutiques realitzen l'avaluació de la informació sobre exposicions a fàrmacs durant la gestació per tal de conèixer millor la seguretat dels seus fàrmacs a través de registres propis (com per exemple el *Merck Pregnancy Registry Program*).⁸

Per altra banda, també es disposa dels Serveis d'Informació de Teratogènia (TIS), que tenen la capacitat de seguir de manera prospectiva grans cohorts de dones amb exposicions específiques durant la gestació⁹, pel que s'obté informació útil per prevenir malformacions congènites, finalitzacions d'embarassos o fins i tot riscos durant la lactància.¹⁰

OBJECTIUS

Principal

Analitzar el resultat de la gestació en una cohort de dones exposades a fàrmacs durant l'embaràs.

Secundaris

- Descriure les característiques de les dones embarassades exposades a fàrmacs.
- Descriure les característiques de l'exposició.
- Avaluar la correlació entre la classificació de risc de teratogènia del fàrmac i el resultat de la gestació.
- Comparar les dades obtingudes del resultat de la gestació de la cohort d'estudi amb les dades poblacionals de les gestants visitades a l'hospital.
- Comparar les dades obtingudes del resultat de la gestació de la cohort d'estudi amb les dades poblacionals generals.

MÈTODES

Tipus d'estudi: Estudi descriptiu, retrospectiu d'una cohort de dones embarassades exposades a medicaments que van motivar una consulta terapèutica sobre el risc de teratogènia al Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol entre els anys 2006 i 2010.

La majoria de les consultes terapèutiques fan referència a pacients visitats a l'hospital i estan sol·licitades pels facultatius d'altres Serveis, tot i que també poden estar formulades per altres professionals sanitaris. Els principals Serveis consultors sobre teratogènia per fàrmacs provenen del Servei de Ginecologia i Obstetrícia, i tenen la finalitat primordial de valorar el risc de teratogènia, però també s'utilitzen com a element de suport en cas de reclamació judicial.

En primer lloc, i sempre que sigui possible, s'entrevista la gestant per realitzar l'anamnesi farmacològica de la manera més acurada possible. Seguidament, en el menys temps possible, es realitza un informe sobre la valoració del risc de teratogènia i s'inclou les recomanacions pertinents per a minimitzar o identificar els riscos.

El seguiment del resultat de la gestació de les dones exposades es fa a través de la informació disponible al programa informàtic de gestió clínica (SAP), que es va implementar a l'hospital el 2007. Quan no ha estat possible obtenir la informació referent a pacients seguides a l'hospital, s'ha sol·licitat al Servei de Ginecologia i Obstetrícia que l'ha obtinguda a través de la seva mateixa base de dades. Per a pacients que han estat seguides en altres centres públics o concertats a Catalunya, s'ha utilitzat la "història informatitzada compartida de Catalunya" del programa SAP.

En relació al període gestacional, l'exposició al fàrmac es va considerar de risc quan l'administració tenia lloc almenys durant el primer trimestre.

Criteris d'inclusió

- Dones embarassades que han motivat una consulta sobre risc de teratogènia després de l'exposició a un o més fàrmacs.

Criteris d'exclusió

- Dones embarassades que no han arribat a finalitzar la gestació en el moment de l'estudi o de les quals no es disposa informació del seguiment posterior.
- Homes parella de dones embarassades que han motivat una consulta sobre risc de teratogènia rere l'exposició a un o més fàrmacs.
- Consell previ a la concepció "planificació de gestació".

Variables

- Demogràfiques: edat de la gestant.
- Antecedents patològics: malaltia de base i tipus (crònica, intercurrent o pròpia de l'embaràs).
- Dades gestacionals: edat gestacional en el moment de la presa del fàrmac, període d'exposició (preconcepcional, 1er., 2on. o 3er. trimestre), durada del tractament des de l'inici, setmana de gestació en el moment del part.
- Exposició: nom del fàrmac, indicació del fàrmac, nombre de fàrmacs rebuts, fàrmac d'elecció per a la patologia indicada, any de comercialització, fàrmac de comercialització recent, categoria de risc de teratogènia (segons FDA), durada de l'exposició per a cada fàrmac.
- Resultat de la gestació: pes del nounat (baix pes <2500 g), malformacions (tipus de malformació i major/menor), prematuritat (≤ 37 setmanes), seqüeles o d'altres patologies del nounat, avortament, tipus d'avortament, mort materna, mort fetal.
- Altres variables: fàrmac d'elecció per a la patologia indicada, fàrmac de recent comercialització.

Classificacions:

- Fàrmac de recent comercialització: aquells introduïts al mercat durant els darrers 5 anys abans del consum.
- Baix pes del nounat: s'ha considerat baix pes aquell inferior a 2500 g.

- Prematuritat: s'ha considerat part prematur aquell que s'ha dut a terme la setmana 37 o abans.

D'acord amb els efectes teratògens descrits en animals i en l'humà, la *Food and Drug Administration* nord-americana (US FDA) va crear l'any 1979 una classificació de risc per als diferents fàrmacs, la qual contempla 5 categories:

- Categoria A: estudis controlats en dones no demostren risc per al fetus al primer trimestre (i no existeix risc evident als trimestres posteriors).
- Categoria B: estudis animals no indiquen risc per al fetus, però no existeixen estudis controlats en dones embarassades, o estudis animals han mostrat efectes adversos no confirmats en estudis controlats en gestants al primer trimestre (i no existeix risc evident als trimestres posteriors).
- Categoria C: estudis animals han demostrat efectes adversos en el fetus i no existeixen estudis controlats en dones, o no es disposa d'estudis ni en dones ni en animals.
- Categoria D: existeix evidència positiva de risc per al fetus, però s'accepta el seu ús en embarassades, malgrat el risc.
- Categoria X: estudis animals o en humans han mostrat alteracions fetals o existeix evidència de risc fetal basant-se en l'experiència humana, o ambdós conceptes, i el risc del seu ús en gestants sobrepassa clarament qualsevol possible benefici.¹

Anàlisi estadística

Per a l'anàlisi estadística descriptiva de les dades s'ha utilitzat les freqüències, mitjanes i rangs. Per a la comparació dels resultats de gestació s'ha aplicat una anàlisi de la khi quadrat entre variables maternes i d'exposició al fàrmac.

El càlcul de les odds ratio (OR) i els intervals de confiança al 95% (IC95%) s'ha realitzat amb una regressió logística univariant i una binària multivariant.

El programa estadístic utilitzat és el paquet estadístic SPSS v15.

RESULTATS

Entre els anys 2006-2010 es va sol·licitar al Servei de Farmacologia Clínica la valoració del risc de teratogènia de 62 pacients. Trenta-tres pacients van complir els criteris d'inclusió de l'estudi. Els principals motius d'exclusió van ésser la manca d'informació de dades per al seguiment i avaluació del cas (18/62, 29%) i la sol·licitud de consell preconcepcional (4/62, 6,4%) (figura 1).

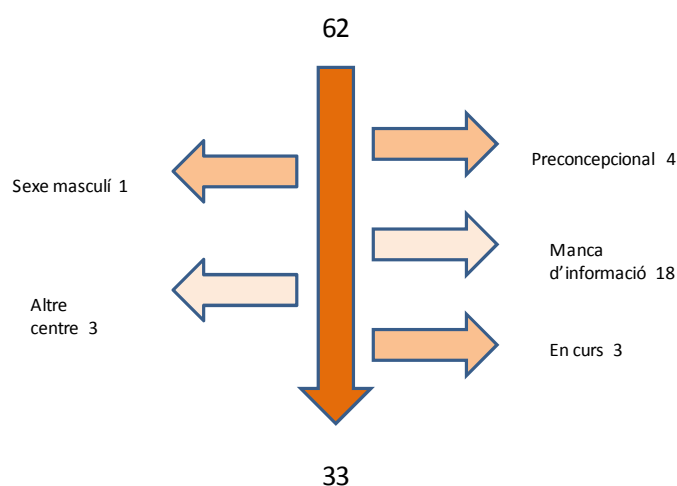


Figura 1. Flux de pacients de l'estudi.

DADES DEMOGRÀFIQUES I CLÍNIQUES

La mitjana d'edat de les gestants exposades a fàrmacs va ésser de 33,4 anys (rang 21-45). El 42,4% de les dones (14/33) tenien 35 anys o més.

El 81% (27/33) de les dones exposades a fàrmacs durant l'embaràs presentaven una malaltia de base. El 24% (8/27) de les gestants presentaven malalties psiquiàtriques, el 37,5% (3/8) d'elles depressió. El 15% (5/27) de les gestants presentaven malalties reumatològiques i el 6% (2/27) malalties neurològiques o digestives. El 24% (8/27) de les embarassades presentaven patologia múltiple. Les malalties que presentaven eren: obesitat mòrbida, HTA,

ictus isquèmic, ovari policístic, tiroïdectomia total, trasplantament renal, anèmia, insuficiència renal crònica i infecció pel VHC. (taula 1)

El 92,9% (13/14) de les dones de 35 anys o més presentaven alguna malaltia de base ($p=0,15$).

Malaltia de base	Nombre de Pacients n (%)
Psiquiàtriques	8 (24)
Ansietat	1 (3)
Depressió	3 (9)
Estrès posttraumàtic	1 (3)
Insomni	1 (3)
Sd. ansiosodepressiva	2 (6)
Reumatològiques	5 (15)
Artritis reumatoide	1 (3)
Artritis erosiva	1 (3)
Febre mediterrània familiar	1 (3)
Lupus eritematós sistèmic	1 (3)
Malaltia de Still	1 (3)
Neurològiques	2 (6)
Epilèpsia	2 (6)
Digestives	2 (6)
Malaltia de Crohn	2 (6)
Respiratòries	1 (3)
Asma	1 (3)
Hematològiques	1 (3)
Trombosi venosa profunda	1 (3)
Múltiples	8 (24)
TOTAL	27 (81)

Taula 1. Distribució de les embarassades segons el tipus de malaltia de base.

CARACTERÍSTIQUES DE L'EXPOSICIÓ AL FÀRMAC

Totes les dones incloses a l'estudi van estar exposades almenys a un fàrmac. Els fàrmacs als quals van estar exposades més freqüentment les gestants van ésser enoxaparina (4/33, 12%), metilprednisolona, metotrexat i paracetamol (3/33, 9%) (taula 2). La majoria dels fàrmacs s'administren per via oral, exceptuant adalimumab, enoxaparina i etanercept que s'administren per via

subcutània i rituximab i propofol, per via intravenosa. L'EPO alfa es pot administrar per via subcutània o intravenosa.

Principi actiu	Pacients exposades N
enoxaparina	4
metilprednisolona metotrexat paracetamol	3
amoxicil·lina-àcid clavulànic bromur d'ipratropi dexketoprofèn, diazepam EPO alfa, escitalopram, etinilestradiol, etofenamat fentanil, fluticasona ibuprofèn levotiroxina, lorazepam, lormetazepam mesalazina pantoprazol, paroxetina, prednisona ranitidina salmeterol vacuna rubèola	2
acenocumarol, adalimumab, algestona, azatioprina, atropina citalopram, clomipramina, clonazepam, clopidogrel, colquicina, cloxacil·lina, clozapina, codeïna, clorazepat, clotrimazol diclofenac, drospirenona, duloxetina, dexametasona estradiol, etanercept, emtricitabina fenitoïna, fenobarbital, fluoxetina gentamicina hidralazina insulina lamotrigina, levetiracetam, levonorgestrel, lopinavir maprotilina, metildopa, midazolam, morfina, montelukast, miconazol naproxèn, nifedipina omeprazol propranolol, propofol, pinaveri ritonavir, rituximab sertralina, sulfat de magnesi, salbutamol tenofovir, topiramat, toxoide diftèric zolmitriptan	1

Taula 2. Distribució dels fàrmacs segons el nombre de pacients que els van rebre.

La mitjana del nombre de fàrmacs exposats va ser de 3,27 (rang 1-20). El 39,4% (13/33) de les dones van rebre més de 2 fàrmacs.

El 78,8% (26/33) de les embarassades van rebre tractament farmacològic per a malalties cròniques (malaltia de base), el 6,1% (2/33) per a malalties agudes, el 9,1% (3/33) com a tractament preventiu o profilaxi, i el 6,1% (2/33) com a mesura anticonceptiva.

El 78,8% (26/33) de les dones van estar exposades a fàrmacs durant el període gestacional de risc (taula 3).

Pre-concepcional	1er. Trimestre	2on. Trimestre	3er. Trimestre	Pacients N (%)
				2 (6,1)
				4 (12,1)
				1 (3)
				3 (9,1)
				6 (18,2)
				5 (15,2)
				9 (27,3)
				1 (3)
				2 (6,1)
TOTAL				33 (100)

Taula 3. Distribució de l'exposició als fàrmacs segons el període gestacional.

CARACTERÍSTIQUES DELS FÀRMACS

Les 33 dones embarassades van rebre un total de 108 fàrmacs. El 39% (42/108) dels fàrmacs pertanyen a la categoria C de la classificació de risc de teratogènia de la FDA, el 14% (15/108) a la categoria D, i el 7,4% (8/108) a la categoria X. El 37% (40/108) dels fàrmacs eren dels grups A o B (taula 4).

Classificació de la FDA	n (%)
A	2 (2)
B	38 (35)
C	42 (39)
D	15 (14)
X	8 (7,4)
No classificats*	3 (2,6)
TOTAL	108 (100)

*Etofenamat (administrat a 2 pacients) i pinaveri.

Taula 4. Distribució dels fàrmacs segons la classificació de risc de teratogènia de la FDA.

El 30% (33/108) dels fàrmacs rebuts per les gestants són del grup N del codi ATC (sistema nerviós), el 14,5% (14/108) del grup J (antiinfecciosos d'ús sistèmic) i el 9% (10/108) del grup A (sistema digestiu i metabolisme) (taula 5).

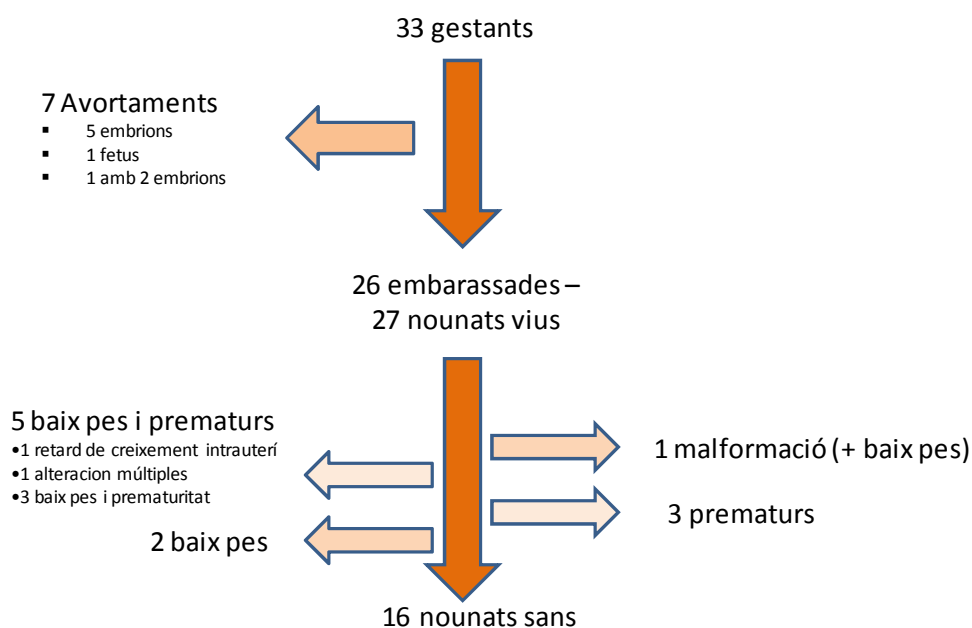
	Codi ATC	N	%
Sistema digestiu i metabolisme	A	10	9,2
Sang i òrgans hematopoètics	B	8	7,5
Sistema cardiovascular	C	4	3,7
Aparell genitourinari i hormones sexuals	G	6	5,5
Preparats hormonals sistèmics, excl. hormones sexuals	H	7	6,5
Antiinfecciosos en general per a ús sistèmic	J	14	13
Agents antineoplàstics i immunomoduladors	L	7	6,5
Sistema musculoesquelètic	M	9	8,3
Sistema nerviós	N	33	30,5
Sistema respiratori	R	9	8,3
Òrgans dels sentits	S	1	1
	TOTAL	108	100

Taula 5. Distribució dels fàrmacs rebuts segons el nivell anatòmic del Codi ATC.

RESULTATS DE LA GESTACIÓ

Els diferents resultats de la gestació van ser: avortaments, prematuritat, baix pes, retard de creixement intrauterí i malformacions (figura 2).

Figura 2. Flux de resultats de la gestació.



Avortaments:

De les 33 dones embarassades i exposades a fàrmacs durant la gestació, hi va haver 7 avortaments (21%, 5 espontanis i 2 induïts) i van néixer 27 nens vius.

Tots els avortaments van ocórrer en dones que tenien una malaltia de base i en 3 dels casos (3/7, 42,8%) la mare havia rebut més de 2 fàrmacs. En 6 dels casos (6/7, 85,7%) l'exposició s'havia produït durant períodes de risc de teratogènia. En 2 dels casos (2/7, 28,6%) la mare havia rebut algun fàrmac de la categoria X (taula 7) i en 4 dels casos (4/7, 57,1%) algun fàrmac de les categories C o D. En el 57,1 % dels avortaments (4/7) la mare tenia una edat igual o superior als 35 anys. En cap dels casos la gestant havia pres algun fàrmac de recent comercialització (taula 6).

Edat mare	Malaltia de base	Període exposició de risc	Ne. de fàrmacs	Fàrmacs	Categoria FDA	Setmana gestació	Resultat
32	M. de Still	Sí	1	etanercept	B	6	Avortament espontani
21	Artritis reumatoide	Sí	3	metotrexat dexketoprofèn prednisona	X B C	10	Avortament induït
40	Trastorn d'ansietat	Sí	1	fluoxetina	C	9	Avortament espontani
37	Trastorn depressiu	Sí	2	citalopram lorazepam	C D	20	Avortament espontani
38	Insuficiència renal crònica, infecció pel VHC i trombosis de repetició	Sí	3	acenocumarol enoxaparina EPO alfa	D B C	22	Avortament doble induït
32	Epilèpsia, asma	Sí	2	topiramat naproxèn	C C	10	Avortament espontani
39	Artritis reumatoide	No	3	metotrexat rituximab metilprednisolona	X C C	9	Avortament espontani

Taula 6. Descripció dels casos d'avortament.

Prematuritat:

La mitjana de la setmana gestacional en el moment del part va ser la setmana 37,8 (rang 34-41). El 29,6% (8/27) dels nounats vius van ser prematurs; d'aquests, 7/8 (87,5%) eren fills de mare amb malaltia de base i en 4/8 casos (50%) la dona havia rebut més de 2 fàrmacs. En 5/8 dels casos (62,5%) l'exposició s'havia produït durant períodes sensibles al risc de teratogènia; també el 62,5% dels nadons (5/8) eren fills de mares de ≥ 35 anys. Per altra banda, 5/8 d'aquests nadons (62,5%) també presentaven baix pes en néixer. En cap dels casos de prematuritat s'havia administrat algun fàrmac de la categoria X. En el 62,5% dels casos (5/8) s'havia administrat algun fàrmac de les categories C o D. Totes les mares que havien rebut algun fàrmac de recent comercialització van tenir nens prematurs (3/33).

Baix pes:

La mitjana de pes dels nounats va ésser de 2.868 g (rang 1.820-3.710 g). El 23,5% (8/27) dels nadons eren de baix pes (>2.500 g); d'aquests, el 62,5% (5/8) eren fills de mare amb malaltia de base, el 37,5% (3/8) eren fills de mare de 35 anys o més d'edat i en el 50% (4/8) la mare havia estat exposada a més de 2 fàrmacs. En 6/8 dels casos (75%) l'exposició s'havia produït durant períodes sensibles al risc de teratogènia. En cap d'aquests 8 nounats s'havia administrat algun fàrmac de la categoria X; però en 6/8 (75%) s'havia prescrit algun fàrmac de les categories C o D. Totes les dones que havien rebut algun fàrmac de recent comercialització, van tenir un nen amb baix pes.

Malformacions:

Un nadó va presentar malformacions majors i menors; era filla d'una dona de 30 anys, que la setmana 10 de gestació va ingressar a la Unitat de Cures Intensives (UCI) per debut de porfíria aguda intermitent. Durant l'ingrés va rebre 20 fàrmacs diferents. Va néixer la setmana 37 amb un pes de 2.010 g. Presentava una comunicació interventricular (CIV) d'1 mm, orelles petites d'implantació baixa, paladar ogival i crisis d'apnea. Va ingressar a la UCI Neonatal sota control clínic i monitoratge cardiorespiratori continu, essent donada d'alta a l'edat de 37 dies.

Altres:

- Es va donar el cas d'un nadó amb retard del creixement, fill d'una dona de 33 anys amb síndrome depressiva, exposada a duloxetina i sertralina durant el període preconcepcional i tota la gestació. Va néixer la setmana 35 amb un pes de 1.820 g.
- També va haver-hi un nadó amb icterícia i alcalosi metabòlica, baix pes i taquipnea transitòria. La mare de 35 anys tenia malaltia de Crohn, pel que havia estat exposada a mesalazina, adalimumab i corticoides durant tota la gestació. La nena va néixer la setmana 35 amb un pes de 1.930g. Va ingressar a la UCI Neonatal, essent donada d'alta a l'edat de 15 dies.

FÀRMACS X I DE RECENT COMERCIALIZACIÓ

El 5,5% % (6/108) dels fàrmacs eren de recent comercialització: adalimumab, duloxetina, emtricitabina, lopinavir, ritonavir i tenofovir; que van ésser administrats a 3 pacients.

Les 3 pacients exposades a fàrmacs de recent comercialització, van presentar totes alteracions en el resultat de la gestació: nadó prematur amb baix pes, icterícia neonatal, taquipnea transitòria i alcalosi metabòlica en un cas, retard del creixement uterí en un altre i un nadó prematur i amb baix pes en el tercer cas (taula 7).

FÀRMAC	Any d'exposició	Any de comercialització	Categoria de la FDA	Dones exposades n (%)	Resultat de gestació
adalimumab	2008	2003	B	1	Nadó prematur amb baix pes, icterícia neonatal, taquipnea transitòria i alcalosi metabòlica
duloxetina	2010	2005	C	1	Retard del creixement intrauterí
lopinavir	2006	2006	C	1	Nadó prematur i amb baix pes
ritonavir	2006	2006	C		
tenofovir	2006	2005	B		
emtricitabina	2006	2005	B		
		TOTAL		3/33 (9%)	

Taula 7. Resultats de gestació de les dones exposades a fàrmacs de recent comercialització.

Les 6 dones que van rebre un fàrmac X, van tenir resultats normals en la gestació, exceptuant 2 pacients en tractament amb metotrexat que van presentar 2 avortaments, un induït i un espontani (taula 8).

Fàrmacs classificats X segons la FDA	Resultat de la gestació
estradiol	1 nen sa
drospirenona etinilestradiol	1 nen sa
etinilestradiol levonorgestrel	1 nen sa
metotrexat	1 avortament induït 1 avortament espontani 1 nen sa

Taula 8. Resultat de les gestacions de dones exposades a fàrmacs de la categoria X segons la classificació del risc de teratogènia de la FDA.

COMPARACIONS ENTRE RESULTATS DE GESTACIÓ I VARIABLES MATERNES I D'EXPOSICIÓ ALS FÀRMACS

No s'ha observat relació estadísticament significativa entre presentar una alteració en el resultat de la gestació i l'edat materna ≥ 35 anys (OR 2; IC 95% 0,48-8,33), presentar malaltia de base (OR 1,14; IC95% 0,21-6,15), rebre més de 2 fàrmacs (OR 1,60; IC 95% 0,38-6,62), rebre un fàrmac de la categoria X (OR 2,90; IC95% 0,45-18,74), rebre un fàrmac de les categories C o D (OR 1,33; IC95% 0,32-5,55) o rebre un fàrmac en el període de més risc de teratogènia (OR 2,5; IC95% 0,40-15,29) (taula 9).

	Resultat de gestació	
	Sense alteracions n (%)	Amb alteracions* n (%)
Edat de la mare ≥ 35 anys	5 (35,7)	9 (64,3)
Malaltia de base	12 (46,2)	14 (53,8)
Fàrmac de recent comercialització	0	3 (100)
Fàrmac de la categoria X	4 (66,7)	2 (33,3)
Fàrmacs de la categoria C o D	9 (42,9)	12 (57,1)
Més de 2 fàrmacs	5 (38,5)	8 (61,5)
Exposició durant el període de risc	13 (50)	13 (50)

*: prematuritat, baix pes, malformacions, avortament i retard de creixement

Taula 9. Distribució dels resultats de la gestació segons variables maternes i d'exposició al fàrmac.

No s'ha trobat relació entre avortament, prematuritat i baix pes amb tenir malaltia de base, haver estat exposada a més de 2 fàrmacs, edat ≥ 35 anys, període de risc, fàrmac X o fàrmac C o D, exceptuant una relació

estadísticament significativa entre rebre un fàrmac de recent comercialització i prematuritat ($p=0,001$) o baix pes ($p=0,006$) (taula 10) .

	Edat mare ≥ 35 anys n (%)	Malaltia de base n (%)	Fàrmac de recent comercialització n (%)	Fàrmac X n (%)	Fàrmac C o D n (%)	Més de 2 fàrmacs n (%)	Exposició període risc n (%)	Total
Prematuritat	5 (62,5)	7 (87,5)	3 (37,5)	0	5 (62,5)	4 (50)	5 (62,5)	8 (100)
Baix pes	3 (37,5)	5 (62,5)	3 (37,5)	0	6 (75)	4 (50)	6 (75)	8 (100)
Avortament	4 (57,1)	7 (100)	0	2 (28,6)	4 (57,1)	3 (42,9)	6 (85,7)	7 (100)
Total*	14 (42,4)	26 (78,8)	3 (9,1)	6 (18,2)	21 (63,6)	13 (39,4)	26 (78,8)	

$p=0,001$; $p=0,006$ *S'ha comptabilitzat les dones amb resultat no alterat de la gestació.

Taula 10. Distribució dels resultats de gestació alterats segons variables maternes i d'exposició al fàrmac.

La incidència de prematuritat en aquest estudi és superior a la de la població atesa a l'hospital i a la de la població general.

La incidència d'avortaments d'aquest estudi és superior a la de la població general.

La incidència de malformacions tot i ésser similar a la de la població general, ha estat inferior a la de la població atesa a l'hospital (taula 11).

Incidència	Cohort de l'estudi 2006-2010 % (n/27 parts)	Hospital Germans Trias i Pujol 1998-2010 % (n/24.159 parts)	Dades generals de la població (%)
Avortament espontani*	18,5	ND	12
Prematuritat	29,6	10**	6
Retard de creixement intrauterí	3,7	2,4	10
Malformacions	3,7	0,1	3

ND: no disponible.

*Dades obtingudes de la SEGO i del Pla de Salut 2002-2010 (Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).

**1998-2008.

Taula 11. Distribució dels resultats de la gestació en funció de la font d'obtenció de les dades: cohort de l'estudi, dades de l'Hospital germans Trias i Pujol i dades poblacionals.

DISCUSSIÓ

Existeixen molt pocs fàrmacs que es puguin considerar segurs durant l'embaràs, donat que per a la majoria no hi ha dades suficients per a valorar el seu potencial teratogen, especialment d'aquells comercialitzats recentment.

Històricament han existit diversos intents per categoritzar la seguretat dels fàrmacs en base a diferents agències reguladores. La classificació de la FDA¹¹, publicada en el *FDA Drug Bulletin* el 1979 i que es va renovant periòdicament,¹² és la més àmpliament acceptada i la més utilitzada en el món sanitari. Tanmateix existeixen altres models creats per altres països com el d'Austràlia^{13,14} (Australian Drug Evaluation Committee (ADEC)), el d'Alemanya¹⁵ i Suècia^{16,17,18} (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS)), però amb molta menys repercussió.

En un estudi es va comparar i analitzar la consistència entre els diferents sistemes de classificació del risc de teratogènia esmentats anteriorment (FDA, ADEC i FASS) i es va trobar diferències entre les diferents ubicacions dels fàrmacs entre les categories. Només un 26% dels fàrmacs revisats estaven situats a la mateixa categoria de risc en els 3 sistemes, el que els autors van considerar una important font de confusió.¹⁶

En la classificació sueca, per exemple, es consideren segurs aquells fàrmacs utilitzats àmpliament sense presentar efectes teratògens, encara que no hi hagi estudis controlats que ho demostrin. De fet, la classificació sueca és la primera d'aquest tipus que es publicà, però el seu ús en el nostre entorn és nul. La classificació de la FDA és la més utilitzada en el nostre àmbit, tot i que ha estat altament criticada pels professionals americans per les limitacions en les definicions de les categories que estableix. La classificació de la FDA necessita dades d'alta qualitat difícilment assolibles, amb el que la majoria de fàrmacs són assignats a la categoria C¹⁷. Tot i així es va considerar com la utilitzable en aquest estudi donat el maneig habitual que en fem en el nostre entorn.

La comparació de diversos estudis per a la prescripció de fàrmacs durant la gestació és difícil. En moltes ocasions les dades s'obtenen de manera retrospectiva, com és el cas d'aquest estudi, i rarament de manera prospectiva, el que representa una limitació. Per altra banda en alguns estudis, arran del

biaix de memòria, moltes de les dades poden ser imprecises o estar infravalorades, com ara la presa d'alguns dels fàrmacs.

La mostra d'aquest estudi ja presentava de base un biaix de selecció, donat que la sol·licitud de valoració per Farmacologia Clínica es demana davant pacients amb patologies de base, que requereixen tractament amb fàrmacs de recent comercialització o potencialment teratògens. Per tant, coexistien altres factors que podien afectar el resultat de la gestació com ara l'edat de la mare, o la mateixa malaltia materna, que alhora originava l'exposició al fàrmac per a ésser tractada.

En el present estudi la mitjana del nombre de fàrmacs a què es va exposar les dones gestants va ser de 3 amb un nombre de fàrmacs diferents de 108. Més d'un terç de les dones van rebre més de 2 fàrmacs. Només el 6% de la pacients van rebre més de 10 fàrmacs. D'aquests els més freqüents van ésser els analgèsics, antibiòtics, benzodiazepines, broncodilatadors i protectors gàstrics. L'estudi de Malm et al.¹⁸ descriu que el 0,2% de les gestants van prendre com a mínim 10 fàrmacs diferents, dels quals els més freqüents van resultar els corticosteroides tòpics i les preparacions nasals. En l'estudi de Lee et al.¹⁹ es va observar que la meitat de les pacients prenien un o més fàrmacs mentre que a l'estudi EFEMERIS les embarassades havien rebut 11,3 +/- 8,2 diferents fàrmacs, i d'entre els 20 més freqüentment prescrits, aproximadament la meitat no s'havien estudiat en embarassades,²⁰ i a l'estudi HIMAGE el 93,5% van rebre almenys una prescripció, amb una mitjana de 10,9 fàrmacs diferents per dona.²¹ Els resultats d'aquest estudi suggereixen un nombre més baix de fàrmacs rebuts per dona, si bé una limitació és el nombre tan escàs de pacients que pot condicionar els resultats i per tant aquestes comparacions.

A l'estudi realitzat per Malm et al.¹⁸ el 20,4% van prendre com a mínim un fàrmac classificat com a potencialment de risc durant l'embaràs, i el 3,4% un fàrmac definit com a clarament de risc. Lee et al.¹⁹ descriuen que d'entre tots els fàrmacs administrats la majoria eren de la categoria A (79,5%) seguits de la categoria C (36,4%). Les categories D/X corresponien al 2,9%; Andrade et al.²² van observar que el 5,8% de les gestants havien rebut fàrmacs de la categoria D o X de la classificació de la FDA. Segons l'estudi HIMAGE el 4,6% de les dones van estar exposades a fàrmacs de risc durant l'embaràs; principalment

AINEs²¹. En l'actual estudi el 39% (42/108) dels fàrmacs pertanyien a la categoria C de la classificació de risc de teratogènia de la FDA, el 14% (15/108) a la categoria D, i el 7,4% (8/108) a la categoria X, el que representa que les nostres gestants van estar exposades a un nombre percentualment més alt de fàrmacs potencialment o clarament de risc. Segons Hardy et al.²³ el 65% de les gestants havien rebut 1 o més prescripcions; durant la gestació però, la prescripció de fàrmacs de la categoria A va augmentar mentre davallaven la resta de categories; la categoria X va ésser prescrita en un 0,6% (46% progesterona). Els més freqüentment prescrits van resultar ser l'àcid fòlic, els antibacterians, antiàcids i antiinfecciosos ginecològics, el que concorda en part amb aquest estudi.

Malm et al.¹⁸ van observar una clara davallada en el nombre d'embarassades que consumien fàrmacs potencialment i clarament teratogènics durant el primer trimestre en comparació amb el període preconcepcional, i la tendència a disminuir es va mantenir durant el segon trimestre. Aquesta observació concorda amb la descrita per Andrade et al.²², on els patrons van resultar similars, amb un ús més alt a l'inici de la gestació comparat amb els darrers trimestres. En aquest estudi en canvi, l'ús de fàrmacs va augmentar precisament durant el període de risc (primer trimestre), tot i que també se'n confirma la davallada posterior al llarg dels segon i tercer trimestres.

Les prescripcions a l'estudi HIMAGE²¹ eren principalment per a fàrmacs codificats segons l'ATC per al sistema digestiu i metabolisme (78%), aparell genitourinari i hormones sexuals (62%), sistema nerviós (62%) i sang i òrgans hematopoètics (57%). Els fàrmacs més freqüentment prescrits van resultar suplementes de ferro, paracetamol, àcid fòlic, magnesi, progesterona, oxaceprol, amoxicil·lina, domperidona i diosmina. En aquest estudi en canvi, els fàrmacs eren principalment per al sistema nerviós (30,5%), antiinfecciosos en general per a ús sistèmic (13%) i sistema digestiu i metabolisme (9,2%). Aquestes diferències són notables des d'una perspectiva numèrica però poden venir condicionades per diferències en la pràctica terapèutica no tan sols degudes a l'entorn, sinó també a la manca de coincidència temporal dels estudis.

Pel que fa a resultats de la gestació en aquest estudi no s'ha relacionat de forma estadísticament significativa la presència d'avortaments i malaltia de

base, ni l'exposició a dos o més fàrmacs com a motiu de l'avortament. Tampoc no han estat relacionats el que la dona fos ≥ 35 anys, ingerís el fàrmac durant el període de risc, que el fàrmac fos de recent comercialització o que pertanyés a les categories D o X, a diferència d'altres estudis on aquests fàrmacs causaven una taxa de defectes congènits de 71/1.000 nounats enfront tan sols 47/1.000 nounats amb la resta de fàrmacs no pertanyents a aquestes categories.²⁴

Aquesta circumstància es vincularia probablement més amb la baixa mostra del present estudi que no pas amb l'avaluació real del risc.

Pel que fa a la prematuritat no s'ha trobat relació entre prematuritat i presentar malaltia de base, haver estat exposat a més de dos fàrmacs, l'edat ≥ 35 anys, la presa del fàrmac durant el període de màxim risc o a les categories C o D o X. Sí que es va trobar una relació estadísticament significativa amb la comercialització recent del fàrmac. Aquesta darrera característica, d'aparició recent al mercat, acompanya també com a única troballa estadísticament significativa aquelles gestacions que es van vincular amb un baix pes en néixer. Tot probablement també relacionat amb la petita mida de la mostra.

La taxa d'avortament d'aquest estudi és un 50% més alta que la de la població general, probablement pel mateix biaix de selecció ja esmentat. La incidència de prematuritat també és 3 vegades superior a la de la població atesa a l'hospital i cinc vegades a la de la població general; això pot estar influït pel fet que la mostra de pacients d'aquest estudi provenia de les diferents consultes que ens havia realitzat el Servei de Ginecologia i Obstetrícia sobre el risc de teratogènia (motivats pel coneixement d'un risc més alt en la gestació condicionat per l'exposició al fàrmac o la mateixa malaltia materna). En canvi, la incidència de malformacions tot i ésser similar a la de la població general, és inferior a la de la població atesa a l'hospital.

En aquest estudi s'ha pogut observar algunes inconsistències en relació a la classificació de risc del fàrmac i els resultats de la gestació. A la taula 7 es pot veure que les tres pacients que havien rebut fàrmacs de recent comercialització, classificats com a B o C, van presentar totes alguna alteració en el resultat de la gestació. En canvi, a la taula 8 destaca el fet que de 6 dones que havien rebut fàrmacs classificats com a X, es van produir dos avortaments,

però la resta de dones van tenir un nadó completament sa. Això podria venir donat per la diversitat de factors que poden influir en el resultat de la gestació, a banda de l'exposició al fàrmac, com serien l'edat de la mare, període d'exposició, malaltia materna, nombre de fàrmacs o recent comercialització del producte. Tot i això, la majoria de classificacions de risc són ambigües i inespecífiques; poden orientar-nos a l'hora de valorar el possible risc fetal, però no es disposa d'estudis sobre gran part dels fàrmacs (classificació C), el que ens acaba oferint escassa informació sobre el risc real per al fetus.

CONCLUSIONS

- La mitjana d'edat de les gestants incloses a l'estudi va ésser de 33 anys i el 42% de les dones tenien 35 anys o més.
- El 81% de les dones presentaven una malaltia de base, sobretot psiquiàtrica o patologia múltiple.
- Totes les dones de l'estudi van estar exposades a almenys un fàrmac (mitjana de 3) i el 79% durant el període de risc de teratogènia.
- Les 33 gestants van rebre un total de 108 fàrmacs.
- El 30% dels fàrmacs rebuts per les gestants eren per al sistema nerviós; el 39% pertanyien a la categoria C de la classificació de risc de teratogènia de la FDA, el 14% a la categoria D i el 7,4% a la categoria X.
- El 5,5% dels fàrmacs eren de recent comercialització (en tres pacients).
- Els diferents resultats de la gestació van ésser: avortaments (21%), prematuritat (29,6%), baix pes (29,6%), retard de creixement intrauterí (3,7%) i malformacions (3,7%).
- Tots els avortaments van ocórrer en dones amb malaltia de base.
- De les sis dones que van rebre un fàrmac X, quatre van tenir resultats normals en la gestació i dues que prenien metotrexat van presentar avortament.
- L'exposició a fàrmacs de recent comercialització durant la gestació s'ha associat a prematuritat i baix pes en néixer.
- L'absència d'associació amb altres variables maternes o de l'exposició als fàrmacs podria explicar-se per la petita mida i el biaix de la mostra.
- La incidència de prematuritat en aquest estudi és superior a la de la població atesa a l'hospital i les incidències de prematuritat i d'avortament són superiors a les de la població general.
- En canvi la incidència de malformacions, tot i ésser similar a la de la població general, ha estat inferior a la de la població atesa a l'hospital.

Agraïments: Dr. Lecumberri, Servei de Ginecologia i Obstetrícia de l'Hospital Germans Trias i Pujol; Dr. Roca, Servei d'Epidemiologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Melton MW. Take two Aspirin or not? Risk of medication use during pregnancy. *Mother Baby J.* 1999;4:25-32.
- 2 Sharma R, Kapoor B, Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. *J Med Sci.* 2006;60:277-87.
- 3 Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol.* 2004;191:398-407.
- 4 Porter RS. The Merck Manual's Online Medical Library. Whitehouse Station: Merck Research Lab;2004.
- 5 Begg EJ. Prescribing in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:627-8.
- 6 Koren G. Ethical framework for observational studies of medicinal drug exposure in pregnancy. *Teratology* 2002;65:191-5.
- 7 Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL. Pregnancy exposure registries. *Drug Saf.* 2004;27(4):215-28.
- 8 Shields KE, Wiholm BE, Hostelley LS, Striano LF, Arena SR, Sharrar RG. Monitoring outcomes of pregnancy following drug exposure: a company-based pregnancy registry program. *Drug Saf.* 2004;27(6):353-67.
- 9 Magee LA, Koren G. The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry. *Reprod toxicol.* 1994;8(5):419-24.
- 10 Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of Teratology Information Services (TIS). *Reprod Toxicol.* 2007;23(2):125-32.
- 11 Anònim. Pregnancy categories for prescription drugs. *FDA Drug Bulletin*; 12:24-25, 1982.
- 12 Federal Register. 2008;73(104):30831. Proposed Rules.
<http://edocket.access.gpo.gov/2008/pdf/E8-11806.pdf> (Accedit el 23 de maig de 2011).
- 13 ADEC: Australian Drug Evaluation Committee: Medicines in Pregnancy - An Australian Categorisation of Risk of Drug Use in Pregnancy, 3rd ed. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia, 1996.

-
- 14 The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.
<http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm> (Accedit el 23 de maig de 2011).
- 15 Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés MA, Agustín MJ, Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. *Farmacia Hospitalaria* 2002;26(3):171-7.
- 16 Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000;23(3):245-53.
- 17 Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlström I, Alván G, Prame B. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf.* 1996;14(2):69-77.
- 18 Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf.* 2004;27(12):899-908.
- 19 Lee E, Maneno MK, Smith L, Weiss SR, Zuckerman IH, Wutoh AK. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):537-45.
- 20 Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(8):839-46. Epub 2009 Apr 14.
- 21 Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of Drugs to Pregnant Women in France: the HIMAGE Study. *Thérapie* 2003;58(6):505-11.
- 22 Andrade SE, Raebel MA, Morse AN, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):546-54.
- 23 Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):555-64.
- 24 Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1137-50.